

ACNE VULGARIS – OSVĚDČENÉ POSTUPY I NOVINKY VE FARMAKOLOGICKÉ LÉČBĚ

MUDr. Martina Bienová, Ph.D., MUDr. Renata Kučerová, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc

Akné je jedním z nejčastějších kožních onemocnění zejména dospívajících a s rozdílnou četností výskytu postihuje všechny rasy. Prevalence v dospívání je téměř 100 %, rozdíly jsou v závažnosti postižení. Akné významně mění kvalitu života a představuje vážný socioekonomický problém, přestože nejde o život ohrožující onemocnění, které by bylo v popředí klinického a laboratorního výzkumu. Nejméně 15–30 % pacientů s akné vyžaduje léčbu vzhledem k tíži kožního nálezu, 2–7 % z nich je postiženo jizvami po akné.

Volba terapie je dána závažností klinického obrazu, tedy počtem a charakterem kožních eflorescencí, rozsahem postižení kůže, délkou onemocnění a způsobem hojení. U lehkých až středně těžkých forem akné většinou stačí zevní terapeutické postupy, u těžších forem akné se uplatňuje systémová terapie, ale vždy v kombinaci s lokální léčbou.

Klíčová slova: acne vulgaris, zevní terapie, systémová terapie.

ACNE VULGARIS – GOOD PRACTICE AND NOVELTIES IN THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT

Acne is the most common disease affecting especially adolescents of all ethnic groups with different incidence. Prevalence is almost 100 % with differences of disease seriousness. Although not life-threatening and not a major player in clinical and laboratory research, acne markedly influences quality of life and constitutes a socioeconomic problem. Not less than 15–30 % of acne patients require medical treatment due to severity of their clinical condition, 2–7 % of them experience life long post-acne scars.

Choice of the treatment depends on severity of the clinical stage, i. e. number of skin lesions, extent or duration of the disease, and on the way of healing. Local therapy is suitable for mild forms of acne, severe forms are treated by systemic treatment in combination with topical preparations in all cases.

Key words: acne vulgaris, topical treatment, systemic treatment.

Dermatolog. praxi 2007; 2: 55–58

1. LOKÁLNÍ LÉČBA AKNÉ

V zevní terapii se v současnosti používají zejména v přípravky s obsahem retinoidů, benzoylperoxidu, antibiotik a kyseliny azelaové (též azelainové).

A. Retinoidy

Mezi retinoidy patří **kyselina retinová (tretinoin)**, která snižuje buněčnou přilnavost, čímž ruší retenční hyperkeratózu. Redukuje tvorbu komedonů a má výrazný komedolytický účinek. Dále stimuluje mitotickou aktivitu keratinocytů, tlumí tvorbu keratinu a vede ke ztenčení stratum corneum (10). Zvýšená tvorba rohových buněk vede k tomu, že uzavřené komedony se mění na otevřené a ty se poté uvolňují. Tretinoin navíc stimuluje tvorbu nových krevních kapilár a zlepšuje prokrvení. Nemá ale přímý vliv na výskyt *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), proto je u zánětlivých forem akné účelné kombinovat retinoidy buď s lokálními antibiotiky nebo s benzoylperoxidem. Tretinoin zvyšuje transepidermální penetraci a zvyšuje tak účinnost dalších látek, např. benzoylperoxidu. Nejdůležitějším účinkem retinoidů je jejich působení na mikrokomedo, které je prekurzorem všech typů akné (17).

Isotretinoin je u nás dostupný v kombinaci s lokálním erytromycinem a je vhodný k léčbě komedonické i papulopustulózní akné.

Adapalen patří do třetí generace retinoidů a používá se v 0,1 % koncentraci ve formě krému i gelu.

V léčbě akné je lépe tolerován a je efektivnější než tretinoin, což bylo potvrzeno řadou klinických studií (10).

Tazaroten, acetylenický retinoid, má své místo zejména v léčbě psoriázy. V klinických studiích byla prokázána účinnost tazarotenu také u pacientů s akné, i když v ČR se zatím běžně pro tuto diagnózu nepoužívá (9).

B. Benzoylperoxid

Benzoylperoxid (BPO) je krystalická látka rozpustná ve vodě a v minerálních olejích. K zevní léčbě akné se používá v různých lékových formách ve 2 %, 3 %, 5 % a 10 % koncentraci. BPO vede velice rychle ke snížení počtu *P. acnes*, přičemž jeho antibakteriální vliv se uplatňuje i v hlubších oddělech pilosebaceózní jednotky, které oksydisuje a tím redukuje počet anaerobních propionibakterií ve folikulu. Následně dochází k poklesu volných mastných kyselin v mazu, který méně irituje a výsledkem je pokles zánětlivých i nezáánětlivých lézí (9). BPO dále zmenšuje mazové žlázy a má přímý keratolytický účinek (3). Jeho výhodou je, že na rozdíl od antibiotik nemůže vyvolat bakteriální rezistenci. U některých pacientů může dojít v úvodu aplikace ke vzniku iritační dermatitidy ve smyslu zarudnutí a olupování, proto se doporučuje postupně prodlužovat délku aplikace. Výhodou je možnost kombinace s lokálními retinoidy, čímž docílíme výborného spojení protizánětlivého a komedolytického účinku. Další možností je

kombinace s lokálními antibiotiky, kdy se potence antibakteriální a protizánětlivý účinek a současně se sníží riziko vzniku rezistence mikrobů k lokálním antibiotikům (9, 13). Benzoylperoxid může vyvolat kontaktní alergii.

C. Kyselina azelaová

Kyselina azelaová je nasycená dikarboxylová kyselina, kompetitivní inhibitor tyrozinázy, proto se zpočátku používala pouze k léčbě hyperpigmentací. Pro léčbu akné se používá ve 20 % koncentraci ve formě krému a její účinnost v této indikaci byla prokázána v řadě klinických studií. Mechanismus účinku kyseliny azelaové spočívá v její schopnosti normalizovat narušené rohovění ve folikulech, potlačovat růst bakterií, zejména *P. acnes* a redukovat zánět. Má tedy komedolytický, antibakteriální a protizánětlivý účinek. Je vhodná k léčbě lehkých až středně těžkých forem akné (10). Výhodou je, že nemá teratogenní ani mutagenní účinky a nevykazuje fotosenzibilizační aktivitu.

D. Lokální antibiotika

Lokální antibiotika mají především antimikrobiální účinek. Jejich klinický efekt spočívá ve schopnosti potlačit mikrobiální flóru včetně *P. acnes* v sebaceózních folikulech (3). Jsou vhodná zejména u acné papulopustulosa. Aplikují se většinou ve formě roztoků s alkoholovým základem. Toto vehikulum však

může navodit nežádoucí zarudnutí, olupování a pálení. Lokální antibiotika nejsou vhodná k dlouhodobé aplikaci pro riziko vzniku rezistence. Jejich výhodou je možnost kombinace s dalšími lokálními i celkovými přípravky, např. retinoidy, BPO, kyselinou azelaovou, orálními kontraceptivy nebo systémovým isotretinoinem (9). Nedoporučují se v kombinaci s celkově podávanými antibiotiky, aby se nezvýšilo riziko vzniku bakteriální rezistence. V současné době se nejvíce používají preparáty obsahující **erytromycin** nebo **klindamycin**.

E. Kombinovaná léčba

Výhodou této léčby je potencování antiaknózních účinků jednotlivých preparátů, jejich vzájemné doplnění a tlumení nežádoucích vedlejších účinků. Velice důležité je i omezení rizika vzniku rezistence mikrobů na antibiotika. Jednotlivé kombinace jsou popsány výše. Novinkou v lokální léčbě akné jsou **kombinované preparáty** s obsahem 2% erytromycinu a 0,05% isotretinoinu (Isotrexin® gel) a s obsahem 1% klindamycinu a 5% benzoylperoxidu (Duac® gel).

Isotrexin® gel obsahuje makrolidové antibiotikum erytromycin, které působí bakteriostaticky na patogenní mikroorganismy podílející se na vzniku akné, zejména na *P. acnes* a stafylokoky. Druhou složkou tohoto přípravku je isotretinoin, patřící do skupiny retinoidů. Vede k redukci produkce mazu, snižuje počet komedonů, normalizuje folikulární keratinizaci a má i protizánětlivý účinek.

Duac® gel obsahuje linkosamidové antibiotikum klindamycin, který působí bakteriostaticky zejména na *P. acnes*. Benzoylperoxid jako silné oxidační činidlo působí bakteriostaticky až baktericidně na *P. acnes* a ostatní bakterie, čímž se zvyšuje protizánětlivý účinek preparátu. Dráždivým účinkem benzoylperoxidu na kůži se zvyšuje prokrvení a urychluje se odlučování rohové vrstvy epidermis. Tato látka rovněž inhibuje proliferaci buněk v mazových žlázách a tím potlačuje tvorbu komedonů. Používáním kombinovaných preparátů se mimo jiné zlepšuje compliance pacienta, protože ve většině případů je dostačující aplikace 1x denně.

2. SYSTÉMOVÁ LÉČBA AKNÉ

U závažnějších zánětlivých forem akné, kde k dosažení léčebného efektu nestačí zevní terapie, je indikována léčba systémová, vždy v kombinaci s adekvátní lokální léčbou. V současné době se používají tři hlavní skupiny léků k systémové aplikaci. Jsou to antibiotika, hormonální přípravky s obsahem antiandrogenů a isotretinoin ze skupiny retinoidů. Pacient by měl být poučen, že se jedná o dlouhodobou terapii, u které je nutná dobrá spolupráce s lékařem.

A. Antibiotika

Antibiotika mají především antimikrobiální účinek, redukuje počet *P. acnes*, následně dochází k inhibici bakteriálních lipáz a poklesu volných mastných kyselin s iritačním potenciálem. Výsledkem je výrazná redukce zánětu. Indikací pro léčbu systémovými antibiotiky je středně těžká a těžká forma acne papulopustulosa a acne conglobata (13).

Tetracyklinová antibiotika (tetracyklin, doxycyklin, minocyklin) působí bakteriostaticky. Ovlivňují syntézu proteinů v bakteriální buněčné stěně prostřednictvím útlu acylace aminokyselin v oblasti ribozomů při tvorbě peptidových řetězců. Výrazně redukuje folikulární populaci *P. acnes*. K dosažení léčebného efektu je nutná dlouhodobá, nejméně tříměsíční terapie s optimálním dávkováním; u tetracyklinu 2 g denně v úvodu s postupným snižováním na udržovací dávky 500–250 mg denně. U doxycyklinu a minocyklinu jsou dávky nižší, obvykle 50–100 mg denně. Tetracyklinová antibiotika mají řadu nežádoucích účinků a důležité je proto poučení pacienta. Jsou teratogenní, mohou způsobit zbarvení zubů, mezi další vedlejší účinky patří fotosenzitivita včetně rizika vzniku fotoonycholýzy. Nepříjemnou komplikací bývá vaginální kandidóza a horší snášenlivost z hlediska gastrointestinálního traktu – nauzea, bolesti v epigastriu a průjem. Nevýhodou tetracyklinu je skutečnost, že se rychle váže na vícemocné kationty (Ca, Fe, Mg, Zn), čímž se oslabuje jeho účinnost. Proto se má užívat nalačno buď hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle.

Makrolidová antibiotika (erytromycin, azitromycin) působí v terapeutických koncentracích bakteriostaticky, protože inhibují ribozomální proteosyntézu u bakterií. Dříve se používal zejména erytromycin. Mezi nejčastější komplikace léčby erytromycinem patří žaludeční obtíže a vaginální kandidóza, podobně jako u tetracyklinu. Erytromycin ale nemá fotosenzibilizační účinek.

V poslední době je používáno méně zatěžující pulzní podávání azitromycinu, který dosahuje vysoké hladiny v kůži a má výrazný imunomodulační vliv. Terapeutické koncentrace azitromycinu se ve tkáních udržují 7 dnů po absorpci poslední podané dávky, což umožňuje pulzní dávkování, přičemž existují různá léčebná schémata dle závažnosti akné (5). Nejčastější dávkovací schéma je podávání azitromycinu v dávce 500 mg 1x denně po 3 dny s následnou sedmidenní pauzou (tzv. „pulz“), přičemž většinou stačí 4–5 těchto pulzů. Dle našich zkušeností má ale azitromycin méně výrazný účinek než doxycyklin.

Klindamycin je syntetický derivát linkomycinu a řadí se mezi linkosamidová antibiotika. Má výrazný účinek na *P. acnes* i grampozitivní aerobní mikroby snižováním volných mastných kyselin v povrchových lipidech kůže. Při dlouhodobém podání se ale

mohou objevit gastrointestinální potíže, průjem nebo pseudomembranózní kolitida.

B. Hormonální léčba

Kombinované hormonální přípravky obsahují dvě složky steroidních hormonů, a to ženský pohlavní hormon estrogen, druhou složkou je progestin (gestagen). Při nasazení kombinovaného orálního kontraceptiva (COC) z kožní indikace je působení typu progestinu jedním ze základních faktorů volby, protože v případě vyšší androgenní aktivity nejenže nedochází ke zlepšení stavu pleti, ale naopak vliv na pokožku je negativní (např. zhoršení aknózních projevů, seborey). Kromě toho vliv gestagenů na lipidové spektrum a metabolismus sacharidů závisí také na stupni jejich androgenní aktivity. Proto je tedy žádoucí, aby hormonální přípravek obsahoval progestin nejlépe s antiandrogenní aktivitou nebo alespoň s minimální až nulovou androgenní aktivitou (4, 12).

Hormonální léčba akné je používána u žen, přičemž se uplatňují COC s obsahem antiandrogenů, nejčastěji **cyproteronacetátu**. Slabší antiandrogenní účinky ve srovnání s cyproteronacetátem mají i **drospirenon**, **chlormadinonacetát** a **dienogest**. U žen trpících akné je velice důležitá správná volba antikoncepce. Výběr antikoncepce závisí na věku pacientky, typu akné, přítomnosti jiných znaků hyperandrogenizmu a případných poruchách cyklu (7). Důležité jsou i individuální potřeby pacientky. Akné může být v některých případech součástí hyperandrogenního syndromu (HAS), jehož příčinou je často syndrom polycystických ovarií (PCOS). Diagnostickým kritériem této nejčastější endokrinopatie žen ve fertilním věku je elevace alespoň jednoho z androgenů (testosteron, androstendion, dehydroepiandrosteron, dehydroepiandrosteronsulfát), snížené hladiny vazebného proteinu pro pohlavní hormony SHBG (sex hormone binding globulin) a přítomnost některého z klinických příznaků, jako jsou nepravdivosti menstruačního cyklu charakteru oligo- až amenorey, anovulace nebo výskyt kožních androgenních obtíží (akné, hirsutismus, androgenní alopecie – AGA) (4, 14). Spolupráce dermatologa, gynekologa a v neposlední řadě endokrinologa je nutná.

Před nasazením COC je nutno zvážit nejvhodnější přípravek s obsahem antiandrogenů, aby byla zajištěna kauzální terapie s pozitivním působením na pleť. Rozhodující je důsledné zvážení případných kontraindikací, intenzita a průběh onemocnění a v neposlední řadě kladný přístup pacientky k hormonální léčbě. Nedoporučuje se zahajovat terapii dříve, než nejméně 2 roky po menarché (2). V prvních dvou až čtyřech cyklech užívání u většiny pacientek nelze očekávat výrazné zlepšování klinického obrazu, někdy naopak dochází i k přechodnému

mírnému zhoršení se vznikem nových zánětlivých lézí (14). Po tomto období pak ve velkém procentu případů navazuje postupné výrazné zlepšování kožních projevů. Významné místo má hormonální kombinovaná kontracepce při léčbě žen ve fertilním věku perorálním isotretinoinem, u něhož je jednou z kontraindikací těhotenství, neboť tento lék má teratogenní účinky. I když je COC doporučena primárně z dermatologického hlediska, bývá zahájena až po gynekologickém, v některých případech i endokrinním vyšetření.

C. Isotretinoin

Isotretinoin patří do skupiny retinoidů. Jsou to přírodní i syntetické látky, jejichž biologická aktivita je podobná aktivitě retinolu (vitaminu A). S cílem získat přípravky účinnější a méně toxické, než je retinol, byla řada retinoidů připravena synteticky. První generací jsou nearomatické retinoidy. Patří k nim tretinoin (all-trans-retinová kyselina) a isotretinoin (13-cis-retinová kyselina). Do 2. generace patří monoaromatické retinoidy jako etretinát, acitretin a isocitretin, které se uplatňují zejména v léčbě těžkých forem lupénky. Nověji syntetizované retinoidy 3. generace jsou polyaromatické retinoidy, mezi které se řadí např. adapalen nebo tazaroten. Jako první se do klinické praxe dostal tretinoin, který je nyní používán

k zevní terapii, protože jeho systémové podávání nepřineslo podstatné výhody oproti vitaminu A (6).

Biologická dostupnost většiny retinoidů po perorálním podání je poměrně nízká (okolo 25 %), ale může být znásobena, pokud jsou přijímány současně s tučnou potravou. Pokusy na zvířatech prokázaly, že všechny známé retinoidy procházejí placentou a jsou secernovány v mateřském mléce. Jsou teratogenní a tato skutečnost představuje hlavní limitaci jejich klinického používání (6, 16).

Z mechanismů účinku je nejdůležitější schopnost retinoidů ovlivňovat epidermální růst a kontrolovat diferenciaci buněk. Podporují proliferaci buněk epidermis, ale při patologické hyperproliferaci působí její normalizaci (16).

Retinoidy pravděpodobně indukují a modulují expresi růstových faktorů a jejich receptorů. Současně ovlivňují terminální diferenciaci buněk kůže ve smyslu snížení keratinizace.

Isotretinoin je nejúčinnější retinoid z hlediska potlačení činnosti mazových žláz a prokázal výraznou účinnost při systémové léčbě těžkých forem akné (16). Dokáže snížit tvorbu mazu až o 90 %. *In vitro* je potlačena proliferace buněk žláz i jejich schopnost syntézy lipidů. Ke klinicky nejvýznamnějším účinkům isotretinoinu patří i přímý protizánětlivý účinek. Inhibuje proliferaci buněk endotelu kožních kapilár, inhibuje angiogenezi a působí proti vycestování neutrofilů z kožních kapilár.

Zavedení isotretinoinu do léčby akné v r. 1979 se považuje za revoluční změnu v léčebných možnos-

tech. U nás byl poprvé registrován v roce 1987 pod názvem Roaccutane® firmy Roche. Isotretinoin potlačuje všechny hlavní patogenetické faktory vzniku akné. Potlačuje abnormální deskvamaci epitelu mazových folikulů i tvorbu mazu a v důsledku toho omezuje přítomnost *P. acnes*. Jako standardní léčebný postup je obecně doporučováno podávat isotretinoin 12 měsíců v denní dávce 0,5–1 mg/kg. Při nižším dávkování je obvykle nutné léčbu prodloužit. V poslední době se za rozhodující faktor pro úspěšnost terapie považuje velikost celkové kumulativní dávky, která by se měla pohybovat v rozmezí 120–150 mg/kg (16). U žen je při léčbě isotretinoinem nezbytná účinná antikoncepce, nejlépe hormonální s obsahem antiandrogenu (cyproteronacetát, chlormadinonacetát, drospirenon, dienogest).

Spektrum nežádoucích účinků retinoidů zahrnuje poškození kůže a sliznic (cheilitis, xerosis, conjunctivitis, urethritis, pruritus, krvácení z nosu), ztenčení vlasů až alopecii, zvýšení hladin cholesterolu a triacylglycerolů v séru, poškození tvorby kostí, extraskeletální kalcifikace. Jako komplikace při léčbě isotretinoinem bylo popsáno i několik případů vzniku acné fulminans. Cheilitis se vyskytuje téměř u všech léčených a její výskyt po 2–3 týdnech léčby je dokladem dobrého vstřebávání léku. U pacientů, kteří na léčbu neodpovídají, je na místě zjištění plazmatické hladiny retinoidů. Bylo opakovaně prokázáno, že klinický neúspěch je zaviněn špatným vstřebáváním, resp. nedostatečným dávkováním. Výrazná je teratogenní aktivita retinoidů, absolutní kontraindikací léčby je tedy gravidita a laktace. U isotretinoinu je doporučována zábrana početí nejméně 1 měsíc před zahájením léčby, během terapie a ještě nejméně 1 měsíc po skončení léčby. V poslední době se zvyšuje opatrnost i při lokální aplikaci retinoidů, která také může mít teratogenní účinky. Proto je i lokální léčba retinoidy v graviditě zcela nevhodná. Podávání isotretinoinu je rovněž nevhodné u těžkých poruch jater a ledvin. Relativními kontraindikacemi jsou hyperlipidemie, diabetes mellitus a těžká osteoporóza. Je třeba se vyvarovat současného podání s vitaminem A pro zvýšenou toxicitu, s tetracykliny pro možnost vzniku intrakraniální hypertenze a s kyselinou acetylsalicylovou pro riziko potenciace poškození sliznic (9).

Retinoidy proto patří do rukou odborníka, který dobře zná rizika léčby a má možnost pacienta periodicky komplexně sledovat. V každém případě je také třeba před zahájením léčby pacienta řádně poučit o jejích možných nežádoucích účincích, nasadit retinoidy s jeho informovaným souhlasem a v několikátých denních intervalech sledovat účinnost léčby, compliance pacienta a výskyt nežádoucích účinků včetně možných laboratorních změn.

Obrázek 1. 19letý muž s acné papulopustulosa v obličeji



a) před léčbou



b) po systémové léčbě isotretinoinem

Obrázek 2. 17letý muž s acné indurata et cystica na zádech



a) před léčbou



b) po systémové léčbě isotretinoinem

D. Další možnosti systémové terapie

Následující látky se v dnešní době využívají méně často.

Spironolakton patří mezi steroidní antiandrogeny a byl původně vyvinut jako antagonist a aldosteronu. Jeho antiandrogenní efekt je zprostředkován jednak bloádou androgenového receptoru, jednak přímou bloádou 5 α -reduktázy. Z dermatologického hlediska je jeho indikační spektrum u žen shodné s ostatními antiandrogenními přípravky, tj. těžká perzistující akné převážně v obličeji, acné premenstrualis nebo neúspěch standardní léčby. Po zvážení kontraindikací včetně nízkého tlaku, je terapie zahajována dávkou 1–2 mg/kg váhy/den, postupně může být zvýšena na 50–100 mg/den v jedné dávce a dle klinického stavu poté redukována na dávku 25–50 mg/den. Nežádoucí účinky jsou závislé na dávce. V dnešní době není spironolakton preferován jako antiandrogen první volby (2, 8). U mužů se nepodává, protože při delším užívání může způsobit impotenci a gynekomastii (2).

Sulfony (dapson) jsou rezervovány pro těžké formy akné. Počáteční dávku 100 mg/den je možno při dobré snášenlivosti zvýšit na 200 mg/den. Komplikací léčby může být methemoglobinémie. Celková doba léčby je doporučována po 2–3 měsíce.

Ibuprofen je možné podávat v dávce 2–4 g denně, přičemž jeho protizánětlivý účinek lze potencovat kombinací s tetracyklinovým antibiotikem.

Cotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol), např. přípravek Biseptol®, snižuje počet *P. acnes*, ale jeho význam v léčbě akné je malý.

Mikrobiální imunomodulátory (vakcíny)

představují terapii lehkých a středně těžkých forem akné. Výhody vakcinoterapie spočívají v možnosti dlouhodobého podávání, které zabraňuje častým recidivám, běžným po ukončení léčby systémovými antibiotiky (15). Na základě studií provedených s komerčně vyráběnými bakteriálními imunomodulátory se předpokládá, že v první fázi (během minut až hodin) se uplatňuje především aktivace nespecifických imunitních mechanismů a ve druhé fázi (během týdnů až měsíců od zahájení léčby) může být indukována i specifická imunitní odpověď. V léčbě akné se zřejmě uplatňuje i protektivní efekt, kdy profylaktické podávání bakteriálních imunomodulátorů vede k potlačení tvorby prozánětlivých cytokinů (1), což

naznačují také zkušenosti s dlouhodobou vakcinoterapií akné.

Transfer faktor stimuluje sníženou nespecifickou kožní reaktivitu. Nemá kontraindikace ani vedlejší nežádoucí účinky, léčbu indikuje většinou imunolog.

Levamisol rovněž ovlivňuje buňky imunitního systému. Dobrá odezva byla popsána u léčby acné conglobata a acné fulminans. Z vedlejších účinků je riziko vzniku agranulocytózy (11).

MUDr. Martina Bienová, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních FN a LF UP
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: martina.bienova@fnol.cz

Literatura

1. Bystroň J. Perorální bakteriální imunomodulátory a medicína založená na důkazech. *Alergie* 2003; 5 (4): 284–290.
2. Cibula D, Henzl MR, Živný J, a kol. Základy gynekologické endokrinologie. Grada Publishing, spol. s r. o., Praha 2002: 49–64.
3. Cunliffe W, Gollnick H. Acne diagnosis and management. London, Martin Dunitz Ltd 2001: 80–131.
4. Fanta M, Cibula D. Možnosti hormonálního ovlivnění acné vulgaris. *Trendy v medicíně* 2004; 5: 54–59.
5. Fernandez-Obregon AC. Oral use of azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol* 2000; 39: 45–50.
6. Gomez EC. Actions of isotretinoin and etretinate on the pilosebaceous unit. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 746–750.
7. Křepelka P. Kombinovaná hormonální kontracepce v léčbě akné. *Akné report* 2004; 2: 6.
8. Plewig G, Kligman AM. Acne and Rosacea. 3rd Completely Revised and Enlarged Edition. Springer –Verlag Berlin-Heidelberg 2000: 683–689.
9. Rulcová J, Vaněčková J, a kol. Léčba acné vulgaris. In: Kazuistiky pacientů léčených isotretinoinem. Maxdorf s r. o., Praha 2001: 7–27.
10. Rulcová J. Akné – terapeutické možnosti. *Trendy v medicíně* 2001; 3: 3–7.
11. Rulcová J. Celkově aplikovaná léčba. Referátový výběr z Dermatovenerologie, Acné vulgaris, Speciál 2004: 16–24.
12. Rulcová J. Význam kombinované hormonální antikoncepce u hyperandrogenních stavů. *Arch Dermatology-CZ* 2004; 4(2): 106–107.
13. Rulcová J. Terapeutické postupy v dermatovenerologii. *Acné vulgaris. Čs Derm* 2006; 81 (5): 4–12.
14. Shaw JC. Hormonal therapy in dermatology. *Dermatol Clin* 2001; 19 (1): 169–178.
15. Viktorinová M, Koukalová D, Karlová I, a kol. Porovnávací studie výsledků léčby akné vakcínami a systémovými antibiotiky. *Čs Derm* 2005; 80 (4): 224–228.
16. Zouboulis CC, Korge BP, Mischke D, Orfanos CE. Altered proliferation, synthetic activity, and differentiation of cultured human sebocytes in the absence of vitamin A and their modulation by synthetic retinoids. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 628–633.
17. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp. Dermatol* 2005; 14: 143–152.